

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

PCTWELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 47/36, 9/20, 31/70, 31/52, 31/40	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/52558
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. Oktober 1999 (21.10.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02386	(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 8. April 1999 (08.04.99)	
(30) Prioritätsdaten: 198 16 070.4 9. April 1998 (09.04.98) DE	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES GMBH & CO. KG [DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE).	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BENGs, Holger [DE/DE]; Bindingstrasse 3, D-60598 Frankfurt am Main (DE). SCHUTH, Silke [DE/DE]; Hauptstrasse 30, D-56412 Ruppach-Goldhausen (DE). GRANDE, Jürgen [DE/DE]; Am Hübenbusch 36, D-65812 Bad Soden (DE). BÖHM, Gitte [DE/DE]; Im Burgfeld 243, D-60439 Frankfurt am Main (DE). SCHNELLER, Arnold [DE/DE]; Berliner Strasse 37, D-64409 Messel (DE).	
(74) Gemeinsamer Vertreter: AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES GMBH & CO. KG; Patent- und Lizenzabteilung, Industriepark Höchst, Gebäude K 801, D-65926 Frankfurt am Main (DE).	

(54) Title: CONTROLLED RELEASE TABLET PRODUCED FROM LINEAR WATER-INSOLUBLE POLYSACCHARIDES

(54) Bezeichnung: RETARDTABLETTE HERGESTELLT AUS LINEAREN WASSERUNLÖSLICHEN POLYSACCHARIDEN

(57) Abstract

The invention relates to a controlled release tablet which in part or as a whole contains water-insoluble linear polysaccharides, preferably the polysaccharide poly(1,4- α -D-glycan), in the form of microparticles, as retardation material. Said tablet is also capable of the controlled release of an active agent.

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der Erfindung ist eine Retardtablette, die ganz oder teilweise wasserunlösliche lineare Polysaccharide als Retardmaterial enthält und zwar vorzugsweise das Polysaccharid Poly(1,4- α -D-glukan) in Form von Mikropartikeln und zur kontrollierten Wirkstoffabgabe befähigt ist.

*Sam C. 03**DE 198 16 070*

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinca	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Retardtablette hergestellt aus linearen wasserunlöslichen Polysacchariden

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Retardtabletten aus linearen wasserunlöslichen Polysacchariden, ein Verfahren zur Herstellung sowie deren Verwendung, insbesondere zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen.

10 In der modernen pharmazeutischen Technologie sind Formulierungen von Wirkstoffträgern (Excipient) von Bedeutung, deren Anwendungsform gezielt Einfluß auf die Bioverteilung, Bioverfügbarkeit, Bioverträglichkeit und Resorption nehmen. Zudem müssen Wirkstoffträger gute mechanische Eigenschaften aufweisen, wie ausreichende Härte und Resistenz gegenüber Zug und Spannung.

15 Obwohl einige Verbindungen bereits selbst zu kompakten stabilen Massen gepreßt werden können (z. B. Saccharose oder Lactose) sind Ingredientien - auch Tablettenhilfsstoffe - erforderlich, wie Binde-, Füll-, Gleit- und Zusatzmittel. Typische Trockenbinder zur Stabilitätssteigerung, die hier Anwendung finden, sind: Calciumphosphate, mikrokristalline Cellulose (z. B. Avicel®, PH 102®, speziell Celsphere), Polyvinylpyrrolidone (z. B. Kollidon®, Luviskol VA 64®, Plasdone®), Mais, Weizen- oder Kartoffelstärke, derivatisierte Polysaccharide, sogenannte Gums, (z. B. Xanthan Gum), Cellulosederivate (z. B. Hydroxypropylmethylcellulose: Klucel®) oder Ethylcellulose (Aqualon®).

20 Zudem müssen die Wirkstoffträger im Kontakt mit Körperflüssigkeiten in optimaler und kontrollierter Weise im Organismus zerfallen. Daher werden zur Zerfallssteuerung oftmals sogenannte Desintegrantien hinzugefügt. Typische Verbindungen für diesen Zweck sind Maisstärke, gelatinisierte Stärke und Stärkemodifikationen. Ebenfalls einsetzbar sind Substanzen, die durch Wasseraufnahme und einhergehender Quellung eine Sprengkraft entwickeln.

25 Hierunter fallen vernetzte Polyvinylpyrrolidone (Kollidon CL®), Carboxymethylcellulose und deren Calciumsalze oder Galactomannane.

Mit manchen Verbindungen (z. B. Avicel® und PH 102®) gelingt es sowohl die notwendige mechanische Stabilität zu erlangen als auch den Tablettenzerfall zu steuern.

- 5 Spezielle Stärken, einschließlich Amylose, werden als vorteilhafter Wirkstoffträger zur Tablettenformulierung beschrieben (Journal of Pharmaceutical Sciences 55 (1966), 340). Jedoch erweist sich die verwendete Nepol-Amylose (A. E. Stanley Manufacturing Co., USA) als nachteilig, da die Wirkstoffe nicht erschöpfend freigesetzt werden und der Wirkstoffträger einen hohen Wassergehalt (10 – 12 %) aufweist, weshalb hydrolytisch labile Wirkstoffe nicht formuliert werden können.
- 10 Insbesondere vernetzte Amylose (Vernetzungsgrad 15 %) wird als überlegenes Bindemittel beschrieben (S.T.P. Pharma Sciences 4 (1994), 329-335 und Journal of Controlled Release 15, (1991) 39-46, Journal of Controlled Release 15, (1991) 39-46), die aufgrund ihrer Wasseraufnahmekapazität als Zerfallsbeschleuniger wirkt. In
- 15 WO 94/21236 wird vernetzte Amylose (Vernetzungsgrad 25 %) als Binde- und Desintegrationsmittel verwendet. Ein hoher Vernetzungsgrad wirkt sich jedoch nachteilig auf die biologische Verträglichkeit aus. Als Vernetzungsmittel wird bis zu 30 Gewichtsprozenten das unverträgliche Epichlorhydrin verwendet. Bereits geringe Vernetzungen im Bereich von wenigen Prozenten führen zu einer schnell
- 20 anwachsenden Reaktionsträgheit, so daß mit verbleibenden Resten an nicht abreagiertem Vernetzer gerechnet werden muß.

Alle bisher auf dem Markt befindlichen stärke- und amylosehaltigen Wirkstoffträger verwenden pflanzliche Ursprungsquellen.

Hierbei ist von Nachteil, daß diese Biopolymere wie alle natürlich vorkommenden

- 25 Substanzen erhebliche Schwankungen im Aufbau und Struktur aufweisen und daher die erforderliche Reproduzierbarkeit und damit gleichbleibende Produktqualität nicht gewährleistet ist, auch im Hinblick auf eine kontrollierte Wirkstoffabgabe.
- 30 Im Falle nativer Stärke schwankt je nach Herkunft der Gehalt an Amylose und Amylopektin beträchtlich. Zum Beispiel enthält Stärke aus Kartoffeln ca. 20 Gew. % Amylose und ca. 80 Gew. % Amylopektin, während Stärke aus Mais ca. 50 Gew. % Amylose und ca. 50 Gew. % Amylopektin aufweist. Zusätzliche Varianz innerhalb

einer Pflanzengemeinschaft entstehen durch Bodenbeschaffenheit, Düngeraufnahme, saisonal klimatische Unterschiede etc.

Zudem können Amylose, ein 1,4 verknüpftes Polyglukan, mit einem Molekulargewicht von etwa 50.000 bis 150.000 Dalton, und Amylopektin, ein

5 hochverzweigtes 1,4- und 1,6-verknüpftes Polyglukan, mit einem Molekulargewicht von etwa 300.000 bis 2.000.000 Dalton, breite Molekulargewichtsverteilungen aufweisen.

Die Übergänge von hochverzweigt zu linear sind fließend und variieren im pflanzlichen Ursprungsmaterial, so daß eine scharfe Abgrenzung nahezu unmöglich

10 ist. Insbesondere Wirkstoffträger, die noch Amylopektin enthalten bewirken aufgrund der Verzweigungen unregelmäßige Quellungen, wodurch die Trägerstabilität beeinträchtigt wird. Amylopektin wird daher zumeist mittels enzymatischer Entzweigung (Journal of Controlled Release 45, (1997) 25-33 und EP 0499 648 B1 = US 5,468,286) aufwendig entfernt.

15 Neben diesen ausgeprägten Nachteilen, der breiten Molekulargewichtsverteilung oder Mischungen aus Polymeren unterschiedlicher räumlicher Anordnung, enthalten native Polymere weitere Bestandteile wie niedermolekulare Verbindungen, z. B. Fette und Öle, die nur schwer abtrennbar sind und sich in der weiteren Verarbeitung 20 und Anwendung nachteilig auswirken (z. B. US 3,490,742). Insbesondere müssen ausbeutemindernde Arbeitsschritte durchgeführt werden, wobei zum Teil Verunreinigungen nicht vollständig eliminiert werden können.

Bekannt sind ebenfalls Versuche Biopolymere, so auch Stärke, zu optimieren, 25 indem die Herkunftspflanze gentechnisch verändert wird. WO 94/03049 beschreibt die Herstellung und Verwendung hochamylosehaltiger Stärke aus gentechnisch verändertem Mais. Dessen ungeachtet bleiben die Nachteile der Uneinheitlichkeit und Verunreinigung.

30 Die Reproduzierbarkeit und Qualität ist maßgeblich von der Einheitlichkeit und Reinheit abhängig. Zur Gewährleistung von Produkten hoher Qualität müssen diese Ausgangsstoffe klar definierbar und charakterisierbar sein.

Die vorliegende Erfindung hat die Aufgabe unter Vermeidung obiger Nachteile ein Retardmaterial bereitzustellen, welches als Retardtablette in einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen verwendet werden kann, vorzugsweise zur oralen Applikation.

5

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß als Retardmaterial wasserunlösliche lineares Polysaccharide verwendet werden, welche biokompatibel, chemisch inerte, druckstabile Ausgangsprodukte darstellen, die die kontrollierte Wirkstoffabgabe ohne weitere Zusatzstoffe ermöglichen. Vorzugsweise wird als Ausgangsprodukt

- 10 lineares wasserunlösliches Poly(1,4-alpha-D-glukan) als solches oder in Form sphärischer Mikropartikel verwendet.
- "Retardtablette" im Sinne der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Tabletten, Dragees, Pillen, Pellets, Preßlinge, Plättchen, diskotische Scheiben u. ä., deren Formulierung der Kompression bedarf. Ebenso einzubeziehen sind Kapseln, welche
- 15 mit dem Retardmaterial gefüllt werden.

Als Retardmaterial werden im folgenden lineare wasserunlösliche Polysaccharide angesehen.

- 20 Lineare wasserunlösliche Polysaccharide im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Polysaccharide, vorzugsweise Polyglukane, insbesondere Poly(1,4-alpha-D-glukan), die aus Monosacchariden, Disacchariden, weiteren Oligomeren davon oder Derivaten bestehen.
- 25 Diese sind stets in der gleichen Art miteinander verknüpft. Jede so definierte Grundeinheit hat genau zwei Verknüpfungen, jeweils eine zu einem anderen Monomer. Davon sind ausgenommen die beiden Grundeinheiten, die den Anfang und das Ende des Polysaccharids bilden. Diese Grundeinheiten haben nur eine Verknüpfung zu einem weiteren Monomer. Bei drei oder mehr Verknüpfungen
- 30 (kovalente Bindungen) eines Monomers zu einer anderen Gruppe, bevorzugt einer weiteren Saccharideinheit, spricht man von einer Verzweigung. Von jedem

Saccharidbaustein im Polymerrückgrat gehen dann mindestens drei glykosidische Bindungen ab.

Erfindungsgemäß treten Verzweigungen nicht oder nur in so untergeordnetem Maß auf, daß sie bei den vorliegenden sehr kleinen Verzweigungsanteilen im

5 allgemeinen den herkömmlichen analytischen Methoden nicht mehr zugänglich sind. Dies ist zum Beispiel dann der Fall, wenn bezogen auf die Gesamtheit aller vorhandenen Hydroxygruppen auf einhundert Hydroxygruppen, die nicht zum Aufbau des linearen Polysaccharids benötigt werden, maximal fünf Hydroxygruppen durch Verknüpfungen zu anderen Saccharidbausteinchen belegt sind.

10

Dabei ist der Verzweigungsgrad maximal (100 %), wenn an jeder Saccharideinheit die freien Hydroxygruppen (oder andere auftretende funktionelle Gruppen) weitere glykosidische (oder andere) Bindungen zu weiteren Sacchariden aufweisen. Der Verzweigungsgrad ist minimal (0 %), wenn an den Sacchariden außer den

15 Hydroxygruppen, die die Linearität des Polymers bedingen, keine weiteren Hydroxygruppen durch chemische Reaktion verändert sind.

Beispiele für bevorzugte wasserunlösliche lineare Polysaccharide sind lineare Poly-D-glucane, wobei die Art der Verknüpfung unwesentlich ist, solange Linearität im Sinne der Erfindung vorliegt. Beispiele sind Poly(1,4-alpha-D-Glucan) und Poly(1,3-20 beta-D-Glucan), wobei Poly(1,4-alpha-D-Glucan) besonders bevorzugt ist.

25 Besitzt die Grundeinheit drei oder mehr Verknüpfungen, wird von Verzweigung gesprochen. Dabei ergibt sich aus der Anzahl der Hydroxylgruppen pro 100 Grundeinheit, die nicht am Aufbau des linearen Polymerrückgrats beteiligt sind und die Verzweigungen ausbilden, der sogenannte Verzweigungsgrad.

30 Erfindungsgemäß weisen die linearen wasserunlöslichen Polysaccharide einen Verzweigungsgrad von weniger als 8 % auf, d.h. sie haben weniger als 8 Verzweigungen auf 100 Grundeinheiten. Vorzugsweise ist der Verzweigungsgrad kleiner 4 % und insbesondere maximal 1,5 %.

Ist das wasserunlösliche lineare Polysaccharid ein Polyglucan, z.B. Poly-(1,4-alpha-

D-Glucan), ist der Verzweigungsgrad in 6-Position kleiner 4 %, vorzugsweise maximal 2 % und insbesondere maximal 0,5 % und der Verzweigungsgrad in den anderen nicht an der linearen Verknüpfung beteiligten Positionen, z.B. der 2- bzw. 3-Position im Fall des bevorzugten Poly-(1,4-alpha-D-Glucans), ist vorzugsweise jeweils maximal 2 % und insbesondere maximal 1 %.

5 Besonders bevorzugt sind Polysaccharide, insbesondere Poly-alpha-D-Glucane, die keine Verzweigungen aufweisen, bzw. deren Verzweigungsgrad so minimal ist, daß er mit herkömmlichen Methoden nicht mehr nachweisbar ist.

10 Erfindungsgemäß beziehen die Präfixe "alpha", "beta" oder "D" allein auf die Verknüpfungen, die das Polymerrückgrat ausbilden und nicht auf die Verzweigungen.

15 "Wasserunlöslichkeit" im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, daß keine erkennbare Löslichkeit der Verbindung unter Normalbedingungen (Raumtemperatur von 25 °C und ein Luftdruck von 101325 Pascal oder davon maximal 20 % abweichende Werte zugrunde liegt) besteht.

20 Im Fall der erfindungsgemäß verwendeten Polysaccharide, insbesondere der Polyglukane wie Poly(1,4-alpha-D-glukan), bedeutet dies, daß mindestens 98 % der eingesetzten Menge, bevorzugt eine Menge größer 99,5 %, in Wasser unlöslich ist. Dabei kann der Begriff Unlöslichkeit auch anhand folgender Beobachtung erläutert werden. Erhitzt man 1 g des zu untersuchenden linearen Polysaccharids in 1 l entionisiertem Wasser auf 130 °C unter einem Druck von 1 bar, so bleibt die 25 entstehende Lösung nur kurzzeitig, über wenige Minuten stabil. Beim Erkalten unter Normalbedingungen fällt die Substanz wieder aus. Nach weiterem Erkalten und Abtrennung mit der Zentrifuge unter Einkalkulation von experimentellen Verlusten, lassen sich auf diese Weise mindestens 66 % der eingesetzten Menge zurückgewinnen.

30

Im Rahmen dieser Erfindung werden bevorzugt lineare, wasserunlösliche Polysaccharide verwendet, welche mit Hilfe von biotechnischen oder

gentechnischen Methoden allgemeiner Definition gewonnen werden können. Eine besonders vorteilhafte Ausführungsform für die hier beschriebene Erfindung ist die Herstellung in einem biotechnischen Verfahren, insbesondere in einem biokatalytischen Verfahren.

5

Lineare Polysaccharide hergestellt durch Biokatalyse (ebenso: Biotransformation) im Rahmen dieser Erfindung bedeutet, daß das lineare Polysaccharid durch katalytische Reaktion von monomeren Grundbausteinen wie oligomeren Sacchariden, z. B. von Mono- und / oder Disacchariden hergestellt wird, indem ein sogenannter Biokatalysator, üblicherweise ein Enzym, unter geeigneten Bedingungen verwendet wird. Bevorzugt wird insbesondere Poly(1,4-alpha-D-glukan) mittels Polysaccharidsynthetasen und / oder Stärkesynthetasen und /oder Glykosyltransferasen und / oder alpha-1,4-Glukantransferasen und / oder Glycogensynthetasen und / oder Amylosucrasen und / oder Phosphorylasen hergestellt.

15

Denkbar sind ebenfalls lineare Polysaccharide aus Fermentation. Dies sind im Rahmen dieser Erfindung lineare Polysaccharide, die durch fermentative Prozesse unter der Verwendung in der Natur vorkommender Organismen, wie Pilze, Algen oder Mikroorganismen oder unter der Verwendung von in der Natur nicht vorkommender Organismen, die durch Modifizierung von natürlichen Organismen, wie Pilze, Algen oder Mikroorganismen, mittels gentechnischer Methoden allgemeiner Definition gewonnen werden können.

25

Darüber hinaus können lineare Polysaccharide zur Herstellung der in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Retardtablette aus nicht-linearen Polysacchariden, die Verzweigungen enthalten, gewonnen werden, indem sie mit einem Enzym behandelt werden und unter Spaltung (z. B. mittels Enzyme, wie Amylase, iso-Amylase, Gluconohydrolase, Pullulanase u. a.) und Abtrennung der Verzweigungen lineare Polymere daraus erhalten werden können.

30

Die Molekulargewichte M_w der erfindungsgemäß verwendeten linearen Polysaccharide können in einem weiten Bereich von 10^3 g/mol bis 10^7 g/mol, variieren, vorzugsweise liegen die Molekulargewichte M_w im Bereich von 2×10^3 g/mol bis 5×10^4 g/mol, insbesondere 3×10^3 g/mol bis 2×10^4 g/mol. Für das

5 vorzugsweise verwendete lineare Polysaccharid Poly(1,4-alpha-D-glukan) werden entsprechende Bereiche verwendet.

Die Molekulargewichtsverteilung bzw. Polydispersität M_w/M_n kann in weiten Bereichen je nach Herstellungsmethode des Polysaccharids variieren. Bevorzugt

10 wird eine Polydispersität von 1,01 bis 50 eingesetzt, besonders bevorzugt von 1,5 bis 15. Dabei nimmt die Polydispersität mit einer bimodalen Verteilung der Molekulargewichte zu, wobei dies die Eigenschaften der Tablettenformulierung nicht negativ beeinflußt.

15 Mischungen von erfindungsgemäßen linearen Polysacchariden sowie in Form der Mikropartikel mit nicht-linearen Polysacchariden werden nicht ausgeschlossen. Unter einer "kontrollierten Wirkstoffabgabe" wird verstanden, daß der Wirkstoffe unter Akzeptanz einer den Umständen entsprechenden statistischen Abweichung nach einer bestimmten Zeit und / oder Zeitdauer in einer für den biologischen

20 Organismus vorteilhaften Dosis freigesetzt wird.

Diese Definition beinhaltet auch Extreme. Zum einen die spontane Freigabe aller in der Formulierung vorliegenden Wirkstoffen innerhalb einer auf den Wert Null zusehenden Zeitdauer. Zum anderen die minimal erforderliche Menge/Dosis zur

25 Erzielung eines therapeutischen Effekts über eine lange, gar unendliche Zeitdauer, mindestens einer Zeitdauer die notwendig ist, sämtliche in der Formulierung vorliegende Wirkstoffe freizusetzen.

Daher wird für die hier vorliegende Retardformulierung synonym von einer

30 Depotformulierung oder Formulierung mit verzögter Freisetzung gesprochen. Als "Wirkstoff" wird jede biologisch aktive Substanz und Substanzkombination im weitesten Sinne angesehen (ausdrücklich im Human- und Veterinärbereich),

insbesondere zur medizinischen Indikation. Insbesondere: Analgetika, Anginal Präparationen, Antiallergika, Antihistamine, Anti-inflammatories, Bronchodilatoren, Bronchospasmolytika, Diuretika, Anticholinergika, Anti-Adhäsions Moleküle, Zytokin Modulatoren, biologisch aktive Endonucleasen, rekombinante Human-DNAs, Neurotransmitter, Leukotrin Inhibitoren, vasoaktive Intestinal Peptide, Endothelin Antagonisten, Analeptika, Analgetika, Lokalanästhetika, Narkosemittel, Antiepileptika, Antikonvulsiva, Antiparkinsonmittel, Antiemetika, das Hormonsystem regulierende oder stimulierende Verbindungen, das Herz-Kreislauf-System regulierende oder stimulierende Verbindungen, den Respirationstrakt System

5 regulierende oder stimulierende Verbindungen, Vitamine, Spurenelemente, Antioxidantien, Zytostatika, Antimetabolite, Antiinfektiva, Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Antibiotika, Proteine, Peptide, Hormone, Wachstumshormone, Wachstumsfaktoren, Xanthine, Vakzine, Steroide, beta₂-Mimetika.

10 regulierende oder stimulierende Verbindungen, Vitamine, Spurenelemente, Antioxidantien, Zytostatika, Antimetabolite, Antiinfektiva, Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Antibiotika, Proteine, Peptide, Hormone, Wachstumshormone, Wachstumsfaktoren, Xanthine, Vakzine, Steroide, beta₂-Mimetika.

15 "Therapeutischer Effekt" im Sinne dieser Erfindung bedeutet, daß eine therapeutisch effektive Menge eines Wirkstoffs an den angestrebten Zielort gelangt, dort seine Wirkung entfaltet, und eine physiologische Reaktion bewirkt. Der palliative und / oder kurative Effekt wird einbezogen.

20 "Biokompatibel" im Sinne dieser Erfindung bedeutet, daß die eingesetzten Polysaccharide einem vollständigen biologischen Abbau unterzogen werden und keine Anreicherung im Organismus erfolgt. Unter biologischen Abbau wird dabei jedweder in vivo ablaufende Vorgang verstanden, der zu einem Abbau oder Zerstörung des Polymers führt. Insbesondere fallen ebenfalls hydrolytische oder

25 enzymatische Prozesse in diesen Bereich. Für die Biokompatibilität der Polysaccharide sowie von dessen Abbauprodukten (Metabolite) ist nicht zuletzt auch der naturidentische Charakter der eingesetzten Polysaccharide von hoher Bedeutung. Daher sind die erfindungsgemäß verwendeten Polysaccharide für den therapeutischen, diagnostischen oder prophylaktischen Einsatz besonders

30 geeignet. Der Begriff "pharmazeutisch akzeptabel" im Sinne dieser Erfindung bedeutet, daß ein Träger für einen Wirkstoff, ein Hilfsmittel oder auch sogenanntes Excipient,

durch ein lebendes Wesen aufgenommen werden kann, ohne daß signifikante Nebenwirkungen für den Organismus entstehen.

Die Herstellung der Tabletten erfolgt durch Mischen der Ausgangskomponenten,

5 wobei das lineare Polysaccharid mit dem Wirkstoff zusammen nach bekannten Methoden gemischt oder homogenisiert wird, z. B. mit Hilfe einer Kugelmühle. Der Wirkstoff kann eine Konzentration bis zu 50 % einnehmen, wobei bevorzugt eine Konzentration zwischen 1 und 20 %, besonders bevorzugt zwischen 5 und 15 % verwendet wird. Weitere übliche Hilfs- und Zusatzmittel können eingesetzt werden.

10 Die Summe aus Wirkstoff und erfindungsgemäßem Polysaccharid an der Gesamtzusammensetzung (einschließlich etwaiger Hilfs- und Zusatzmittel) soll mindestens 50 % betragen, bevorzugt sind jedoch 70 bis 100 %, besonders bevorzugt sind 85 bis 98 %. Die Zusammensetzung der Hilfsstoffe kann in weiten Bereichen variieren, wobei die Verhältnisse der Zusammensetzung von den

15 Wechselwirkungen zu dem Wirkstoff und dem linearen wasserunlöslichen Polysaccharid abhängen.

Als Hilfsmittel bei der Tablettenherstellung sowie des vorgelagerten Mischvorgangs können Lösungsmittel eingesetzt werden, wobei leichtflüchtige Lösungsmittel bevorzugt sind.

Der Grundkörper des erfindungsgemäßen Polysaccharids zur Tablettenherstellung kann ein amorphes oder kristallines Gebilde oder Korn darstellen, wie es direkt bei der Synthese anfällt oder auch ein Mikropartikel, wie es durch die Patentanmeldung

25 (DPA, Az: 197 37 481.6) beschrieben ist. Der einfache Mischvorgang zur Herstellung der Rohmasse oder Rohmischung der Tablette wird bevorzugt angewendet. Diese Herstellungsweise der Tabletten können die Eigenschaften der Tablette beeinflussen. Es ist zum Beispiel möglich den Wirkstoff durch Aufsprühtechniken, zum Beispiel im Wirbelschichtverfahren oder durch Coating in

30 einer Suspension des erfindungsgemäß verwendeten Polysaccharids, direkt an oder auf dem Grundkörper des Polysaccharids zu koppeln. Dabei sind Saugprozesse einsetzbar, bei denen die poröse Gestalt der Mikropartikel ausgenutzt wird, um den

Wirkstoff in einer Lösung aufzusaugen (Schwammcharakter), oder Sprühtröcknungstechniken. Hierbei wird eine Lösung, Suspension oder Emulsion eines linearen Polysaccharids und des Wirkstoffs mittels bekannter Sprühtechnologie getrocknet. Bei Lösungen werden entsprechende organische

5 Lösungsmittel eingesetzt. Höhere Temperaturen oder Drucke, sowie überkritische Verfahren können dabei helfen, für kurze Zeiträume notwendige Löslichkeiten zu erzeugen.

Die während der Tablettenherstellung angewendeten Drucke können in weiten

10 Bereichen variiert werden. Druckvariationen können gezielt dazu eingesetzt werden mit den erfindungsgemäß beschriebenen Polysacchariden einen zusätzlich sich positiv auswirkenden Retard-Effekt zu erzielen. Die Drucke können in weiten Bereichen variieren von 1 MPa bis 10^3 MPa. (10^5 Pa = 1 bar). Bevorzugt sind Drucke im Bereich von 10 MPa bis 300 MPa einzusetzen, besonders vorteilhaft

15 Drucke im Bereich von 100 MPa bis 250 MPa.

Die nachfolgenden Beispiele und Figuren dienen zur näheren Erläuterungen der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebenen Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

Beispiele

Die folgenden Beispiele beziehen sich insbesondere auf die Herstellung der Mikropatikel, wie in der Patentanmeldung (DPA, AZ: 197 37 481.6) beschrieben, auf diese wird ausdrücklich Bezug genommen. Des weiteren wird eine besonders

5 vorteilhafte Methode zur Herstellung von Poly(1,4-alpha-D-glukan) in WO 95/31553 beschrieben.

Beispiel 1

In-vitro-Produktion von Poly(1,4- α -D-glukan) in einem biokatalytischen Prozeß mit

10 Hilfe des Enzyms Amylosucrase

In einem sterilisierten (Dampfsterilisation) 15 l Gefäß werden 10 l einer 20 %igen Saccharose Lösung gegeben. Der mittels einer Fermentation erhaltene Amylosucrase enthaltende Enzymextrakt wird in einer Portion zu der

15 Saccharoselösung gegeben. Die Enzymaktivität beträgt 16 units (1 unit entspricht der Umsetzung von 1 μ mol Saccharose pro Minute pro mg Enzym). Die Apparatur wird mit einem ebenfalls sterilisierten KPG-Rührer versehen. Das Gefäß wird verschlossen und bei 40 °C aufbewahrt und gerührt. Nach einiger Zeit bildet sich ein weißer Niederschlag. Die Reaktion wird nach einer Zeitdauer von 180 Stunden
20 beendet. Der Niederschlag wird abfiltriert und zur Abtrennung niedermolekularer Zucker mehrfach gewaschen. Der im Filter verbleibende Rückstand wird bei Temperaturen zwischen 30 und 40 °C im Trockenschränk unter Anlegung eines Vakuums mit Hilfe einer Membranpumpe (Firma Vacuubrand GmbH & Co, CVC 2) getrocknet. Die Masse beträgt 685 g (Ausbeute 69 %).

25

Beispiel 2

Charakterisierung des mit Amylosucrase synthetisierten Poly(1,4- α -D-glukan) aus Beispiel 1 mittels Gelpermeationschromatographie

30 Es werden 2 mg des Poly(1,4-(α -D-glukan) aus Beispiel 1 bei Raumtemperatur in Dimethylsulfoxid (DMSO, p. a. von Riedel-de-Haen) gelöst und filtriert (2 mm Filter). Ein Teil der Lösung wird in eine Gelpermeationschromatographie Säule injiziert. Als

Elutionsmittel wird DMSO verwendet. Die Signalintensität wird mittels eines RI-Detektors gemessen und gegen Pullulanstandards (Firma Polymer Standard Systems) ausgewertet. Die Flußrate beträgt 1.0 ml pro Minute.

5 Die Messung ergibt ein Zahlenmittel des Molekulargewichts (M_n) von 2.700 g/mol und ein Gewichtsmittel des Molekulargewichts (M_w) von 11.700 g/mol. Dies entspricht einer Dispersität von 4,3.

Beispiel 3

10 Herstellung von Mikropartikeln aus Poly(1,4- α -D-glukan)

400 g Poly(1,4- α -D-giukan) werden in 2 l Dimethylsulfoxid (DMSO, p. a. von Riedel-de-Haen) bei 60 °C innerhalb von 1,5 h gelöst. Dann wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird in 20 l bidestilliertem Wasser unter

15 Rühren durch einen Tropftrichter über einen Zeitraum von 2 h hinzugegeben. Der Ansatz wird für 40 h bei 6 °C gelagert. Es bildet sich eine feine Suspension aus. Der Partikel werden abgetrennt, indem zunächst der Überstand abdekantiert wird. Der Bodensatz wird aufgeschlämmt und in kleinen Portionen zentrifugiert (Ultrazentrifuge RC5C: je 5 Minuten bei 5000 Umdrehungen pro Minute). Der feste
20 Rückstand wird insgesamt drei Mal mit bidestilliertem Wasser aufgeschlämmt und erneut zentrifugiert. Die Feststoffe werden gesammelt und die Suspension von ca. 1000 ml gefriergetrocknet (Christ Delta 1-24 KD). Es werden 283 g weißer Feststoff isoliert (Beispiel 3a: Ausbeute 71 %). Die gesammelten Überstände werden bei einer Temperatur von 18 °C über Nacht verwahrt. Die Aufarbeitung erfolgt wie
25 beschrieben. Es werden weitere 55 g des weißen Feststoffs isoliert (Beispiel 3b: Ausbeute 14 %). Die Gesamtausbeute beträgt 85 %.

Beispiel 4

Entschwefelung der Mikropartikel aus Beispiel 3

30

Zur Abtrennung in den Partikeln verbliebenen Dimethylsulfoxids wird wie folgt vorgegangen. 100 g der Amylosepartikel aus Beispiel 9 werden in 1000 ml

entionisiertem Wasser gegeben. Der Ansatz wird für 24 h unter leichtem Schwenken sich selbst überlassen. Die Abtrennung der Partikel erfolgt wie in Beispiel 9 beschrieben (Ultrazentrifuge RC5C: je 15 Minuten, 3000 U / min. Nach der Gefriertrocknung ergibt sich eine Auswaage von 98,3 g (98 % Ausbeute). Die

5 Schewfelbestimmung durch Elementaranalyse ergibt folgende Werte (Prüfmethode Verbrennung und IR-Detektion):

Schewfelgehalt der Partikel aus Beispiel 2: 6 % +/- 0,1 %

Schewfelgehalt der Partikel aus Beispiel 3: < 0,01 %

10 Beispiel 5

Untersuchungen der Mikropartikel aus dem Beispiel 3 mittels Elektronenmikroskopie

Zur Charakterisierung der Partikel werden Rasterelektronenmikroskopaufnahmen (REM) (Camscan S-4) durchgeführt. Die Figuren 1 und 2 zeigen Aufnahmen der

15 Partikel, die verdeutlichen, daß es sich um sphärische, sehr einheitliche Partikel hinsichtlich der Form, Größe und Oberflächenrauigkeit handelt.

Beispiel 6

Untersuchungen der Größenverteilungen der Partikel aus Beispiel 3

20

Zur Charakterisierung der Größenverteilungen der Partikel aus den Beispielen 1 und 9 wurden Untersuchungen mit einem Mastersizer durchgeführt (Fa. Malvern Instruments). Die Untersuchung erfolgte im Fraunhofer Modus (Auswertung:

multimodal, Anzahl) mit einer Dichte von 1,080 g/cm³ und Volumenkonzentration im

25 Bereich von 0,012 % bis 0,014 %.

Tabelle 1:

Charakterisierung der Partikeldurchmesser der Mikropartikel aus Beispiel 3.

Beispiel	Durchmesser			Partikelverteilung			
	No.	D _n ^{*1} (mm)	D _w ^{*2} (mm)	d _w / d _n ^{*3}	d (10 %) ^{*4} (mm)	d (50 %) ^{*5} (mm)	d (90 %) ^{*6} (mm)
3a		1,664	4,184	2,541	0,873	1,504	2,624
3b		0,945	2,345	2,481	0,587	0,871	1,399

5 *¹ d_n: Zahlenmittelwert des Durchmessers*² d_w: Gewichtsmittelwert des Durchmessers*³ d_w / d_n: Dispersität der Partikeldurchmesser*⁴ d(10 %): 10 % aller Partikel haben einen kleineren Durchmesser als der angegebene Wert10 *⁵ d(50 %): 50 % aller Partikel haben einen kleineren Durchmesser als der angegebene Wert*⁶ d(90 %): 90 % aller Partikel haben einen kleineren Durchmesser als der angegebene Wert

15 Beispiel 7

Allgemeines Herstellungsverfahren von Tabletten aus Mikropartikeln enthaltend Poly(1,4- α -D-glukan)Es werden 270 mg Tablettenhilfsstoff (Poly(1,4- α -D-gluka)) und 30 mg Wirkstoff

20 werden in einer Kugelmühle (Firma: Retsch MM2000) 10 Minuten bei einer Amplitude von 100 (Herstellerangabe) gemahlen. Von der homogenisierten Menge werden 250 mg entnommen und in ein Preßwerkzeug (Perkin Elmer; Durchmesser des Stempels 13 mm) überführt. Das Preßwerkzeug wird unter eine Presse gestellt

16

(Firma: Perkin Elmer, Hydraulische Presse). Anschließend wird die Masse bei einem Druck von 2 t für 10 Minuten gepreßt. Nach Entspannung der Apparatur wird die fertige Tablette vorsichtig entnommen und für die weitere Charakterisierung, z. B. Stabilitätsmessungen oder Freisetzungsversuche, aufbewahrt.

5

Im folgenden werden für Vergleichszwecke Tabletten aus bekannten Tablettenformulierungsmaterialien (Vergleichsbeispiele) bereitgestellt, wie: mikrokristalline Cellulose (AvicelTM), Kartoffelstärke (ToffenaTM-Südstärke), sowie Polyacrylate (EudragiteTM-Rhöm).

10

Beispiel 8

Bestimmung der Wirkstoff-Freisetzung in Abhängigkeit von der Zeit

Die Freisetzung der gemäß Beispiel 7 hergestellten Tabletten wird wie folgt bestimmt. Eine Tablette wird in 25 ml Wasser (entionisiertes Wasser) in einen 50 ml-Erlenmeyerkolben gegeben. Die Öffnung wird mit Parafilm abgedeckt. Der Kolben wird auf einem Schüttler (Firma: IKA Labortechnik; KS 125 basic) befestigt. Der Schüttler wird bei einer Einstellung von ca. 150 pro Minute betrieben. Nach bestimmten Zeiten werden Proben - ca. 1,5 ml - aus dem Überstand der entstandenen Lösung entnommen. Von diesem Volumen wird eine ausreichende Menge in eine Einwegküvette (Firma: Sarstedt No. 67.741) überführt und am Spektrometer (Firma: Kontrom Instruments, Uvikon 860) vermessen. Es gelten die für die einzelnen Wirkstoffe oder Modellsubstanzen auftretenden Absorptionsmaxima.

25

Beispiel 9

Absorptionsmaxima weiterer Wirkstoffe

Die Absorptionsmaxima weiterer Wirkstoffe wurden wie in Beispiel 10 bestimmt. Alle genannten Wirkstoffe führen zu vergleichbaren Ergebnissen bei der Beobachtung eines Retardeffekts, wodurch Rückschlüsse auf die Vielfalt möglicher Anwendungen geschlossen werden können.

Tabelle 2:

Absorptionsmaxima verschiedener untersuchter Wirkstoffe

Wirkstoff	Absorptionsmaximum
Vitamin B12	549 nm ^{*2}
Theophyllin	271 nm ^{*3}
Ramorelix™	276 nm ^{*3}
Coffein	272 nm ^{*3}
Iloperidon	274 nm ^{*3}
Buserelin ^{*1}	278 nm ^{*3}
Minocyclinhydrochlorid	278 nm ^{*3}
Tetracyclinhydrat	269 nm ^{*3}
Phenylephrin	272 nm ^{*3}

5

^{*1} Struktur: 5-Oxo-L-prolyl-L-histidy-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-O-tert-butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-N-ethyl-L-prolinamid

^{*2} Einwegküvette (Firma: Sarstedt No. 67.741)

^{*3} Quarzküvette (Firma: Hellma, Suprasil®)

10

Beispiel 10

Aufnahme einer Eichkurve für einen Wirkstoff am Beispiel der Modellverbindung

Vitamin B₁₂

15 Eine 1 %ige Stammlösung wird durch Einwaage von 100 mg Vitamin B₁₂ in einen 10 mL Meßkolben und Auffüllung mit E-Wasser bis zur Eichmarke hergestellt. Daraus werden durch eine Verdünnungsreihe Konzentrationen von 0,005 %, 0,01 % und 0,02 % hergestellt und im Spektrometer (Firma: Kontrom Instruments, Uvikon 860) gemessen. Die Extinktionen werden beim Absorptionsmaximum von $\lambda = 549$ nm abgelesen. Weitere Meßpunkte sind nur dann notwendig, wenn Abweichungen von einer Geraden erkennbar sind. Diese Eichgerade dient als Ausgangspunkt für die Bestimmung der Konzentration im Überstand des Wirkstoff-Freisetzungsversuchs.

20 Bei der Aufnahme von Eichgeraden anderer Wirkstoffe und Modellsubstanzen wird in analoger Weise bei der Datenerhebung verfahren.

Die graphische Darstellung der Eichung für Vitamin B₁₂ (Extinktion in Wasser in Abhängigkeit von der Konzentration) ist in Figur 3 gezeigt.

Beispiel 11

5 Versuche zur Freisetzung von Vitamin B₁₂ aus Tabletten hergestellt mit Poly(1,4- α -D-glukan), sowie Mikropartikeln daraus

Die Extinktionen des Überstands der in vitro Freisetzungsversuche werden, wie in Beispiel 10 beschrieben, nach bestimmten Zeiten gemessen. Um über die

10 gemessene Extinktion aus der Eichkurve die korrespondierenden Konzentrationswerte zu erzielen, kann es notwendig sein, die Überstände im Verhältnis 1 : 10 zu verdünnen. Dieser Faktor findet dementsprechend Berücksichtigung.

15 In Tabelle 3 sind die Werte zusammenfassend dargestellt. In der korrespondierenden Figur 4 sind die Werte in der Graphik gegenübergestellt. Die maximal mögliche Konzentration - gemäß Beispiel 8 ist dies 0,1 % - wurde zur übersichtlicheren Darstellung mit dem Wert einhundert Prozent gleichgesetzt, so daß dadurch auch eher eine Abschätzung möglich ist, welcher Grad der Vollständigkeit nach welcher Zeit bereits erreicht ist.

20

	Freisetzung (Stunden)										
Tablettenhilfsmittel	0	0,5	1	2	3,5	6	8	10	24	32	48
Poly(1,4- α -D-glukan)	0	5,44	6,74	11,45	24,45	35,26	41,14	43,28	60,90	63,83	75,27
Poly(1,4- α -D-glukan)	0	2,23	4,87	7,57	15,32	28,11	27,20	34,78	55,02	61,21	64,30
Poly(1,4- α -D-glukan)	0	4,91	5,94	8,18	19,57	30,36	36,38	36,38	67,08	74,96	87,17
Mikropartikel aus Poly(1,4- α -D-glukan)	0	3,97	4,03	6,52	14,22	20,37	23,71	26,12	33,23	35,70	38,18
Mikropartikel aus Poly(1,4- α -D-glukan)	0	3,52	3,74	5,72	9,43	17,23	17,77	21,90	31,07	28,13	33,38

19

Mikropartikel aus Poly(1,4- α -D-glukan)	0	3,14	3,89	5,63	11,19	18,92	22,94	22,94	39,92	46,83	53,17
---	---	------	------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Tabelle 3:

Konzentrationswerte des wäßrigen Überstands in Abhängigkeit von der Zeit für die erfindungsgemäß beschriebenen Tablettenhilfsmaterialien Poly(1,4- α -D-glukan) und

5 Mikropartikel daraus.

Die Freisetzung von Vitamin B₁₂ aus Tabletten verschiedener Hilfsstoffe: a)

10 Poly(1,4- α -D-glukan) und b) Mikropartikel aus Poly(1,4- α -D-glukan) gezeigt.

Beispiel 12

Versuche zur Freisetzung von Vitamin B₁₂ aus Tabletten hergestellt mikrokristalliner Cellulose (AvicelTM) und Kartoffelstärke (ToffenaTM) (Vergleichsbeispiele)

Die in Tabelle 4 dargestellten Ergebnisse wurden wie in Beispiel 11 beschrieben

15 gemessen und errechnet. Figur 8 stellt vergleichend die Ergebnisse der erfindungsgemäß beschriebenen Tablettenhilfsmaterialien Poly(1,4- α -D-glukan) und Mikropartikeln aus Poly(1,4- α -D-glukan) zu den Vergleichssubstanzen mikrokristalline Cellulose (AvicelTM) und Kartoffelstärke (ToffenaTM) dar. Der Retardeffekt ist hier deutlich zu erkennen.

20

Tabelle 4:

Konzentrationswerte des wäßrigen Überstands in Abhängigkeit von der Zeit für die Vergleichssubstanzen mikrokristalline Cellulose (AvicelTM) und Kartoffelstärke (ToffenaTM)

25

Tablettenhilfsmaterial	Freisetzung (Stunden)										
	0	0,5	1	2	3,5	6	8	10	24	32	48
mikrokristalline Cellulose (Avicel TM)	0	6,99	13,38	34,31	52,40	65,53	75,12	77,13	78,36	72,80	79,75
mikrokristalline Cellulose (Avicel TM)	0	6,51	14,84	22,30	31,53	43,89	52,40	67,23	84,70	81,92	84,39
mikrokristalline Cellulose (Avicel TM)	0	4,81	17,68	26,12	37,51	50,54	57,50	57,50	95,05	100	100
Kartoffelstärke (Toffena TM)	0	7,99	74,65	77,28	76,51	78,98	78,98	78,98	83,15	80,53	84,08

Kartoffelstärke (Toffena™)	0	12,18	33,54	39,57	65,07	69,86	77,43	84,08	87,48	85,32	82,07
Kartoffelstärke (Toffena™)	0	93,97	74,34	77,28	81,14	84,70	80,53	80,53	87,79	87,48	87,48

In Figur 5 ist die Freisetzung von Vitamin B₁₂ aus Tabletten verschiedener Hilfsstoffe gezeigt: a) Poly(1,4- α -D-glukan), b) Mikropartikel aus Poly(1,4- α -D-glukan), c) mikrokristalliner Cellulose (Avicel™) (Vergleichsbeispiel) und d) Kartoffelstärke (Toffena™) - Vergleichsbeispiel (Zur übersichtlicheren Darstellung wurden die 5 Mittelwerte der in den Tabellen 3 und 4 angegebenen Werte berechnet).

Beispiel 13

Versuche zur Freisetzung von Theophyllin-Tabletten bestehend aus Poly(1,4- α -D- 10 glukan) und Mikropartikeln aus Poly(1,4- α -D-glukan)

Die Freisetzungsversuche von Theophyllin aus Tabletten bestehend aus verschiedenen Tablettenhilfsstoffen werden analog zu Beispiel 12 durchgeführt. Als Tablettenhilfsstoff wird Poly(1,4- α -D-glukan) verwendet, welches direkt aus der 15 Biokatalyse nach entsprechenden Aufarbeitungsprozessen (vgl. Beispiel 1) gewonnen wurde, sowie Mikropartikel aus Poly(1,4- α -D-glukan). Die Ergebnisse sind in Figur 6 dargestellt. Es wurden je eine Doppelbestimmung durchgeführt, die erneut die hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse unter Beweis stellt.

20 Beispiel 14

Versuche zur Freisetzung von Theophyllin-Tabletten bestehend aus c) mikrokristalliner Cellulose (Avicel™), d) Eudragit RS™ und e) Eudragit RL™ (Vergleichsbeispiele)

25 Die Freisetzungsversuche von Theophyllin aus Tabletten bestehend aus den Vergleichssubstanzen Tablettenhilfsstoffen wird analog zu Beispiel 14 durchgeführt. Als Tablettenhilfsstoff werden mikrokristalliner Cellulose (Avicel™), Eudragit RS™ und Eudragit RL™ eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Figur 6 dargestellt. Es wurden je eine Doppelbestimmung durchgeführt.

In Figur 6 sind die Freisetzungsprofile aus Beispiele 13 vergleichend gegenübergestellt.

Die Figur 6 zeigt die Freisetzung von Theophyllin aus Tabletten verschiedener

5 Hilfsstoffe: a) Poly(1,4- α -D-glukan), b) Mikropartikel aus Poly(1,4- α -D-glukan), c) mikrokristalliner Cellulose (AvicelTM), d) Eudragit RSTM und e) Eudragit RLTM.

Beispiel 15

Versuche zur Freisetzung von Theophyllin-Tabletten bestehend aus Poly(1,4- α -D-

10 glukan), sowie Mikropartikeln aus Poly(1,4- α -D-glukan) und mikrokristalliner Cellulose (AvicelTM) (Vergleichsbeispiel) in künstlichem Magensaft

Die Freisetzungsversuche von Theophyllin aus Tabletten mit den

Tablettenhilfsstoffen Poly(1,4- α -D-glukan) (inkl. Mikropartikel) und mikrokristalliner

15 Cellulose (AvicelTM) in künstlichem Magensaft wurde analog zu Beispiel 8 durchgeführt (künstlichem Magensaft: 2 g Natriumchlorid, 3,2 g Pepsin, 7 ml konzentrierte Salzsäure (HCl_{aq}), aufzufüllen auf ein Liter Gesamtvolumen mit entionisiertem Wasser). Auch bei der Verwendung eines Medium, welches die natürliche Umgebung widerspiegelt sind in reproduzierbarer Weise die

20 Retardeffekte in der Freisetzung zu beobachten.

Die Figur 7 zeigt die Freisetzung von Theophyllin aus Tabletten verschiedener

Hilfsstoffe: a) Poly(1,4- α -D-glukan), b) Mikropartikel aus Poly(1,4- α -D-glukan) und

c) mikrokristalliner Cellulose (AvicelTM) (Vergleichsbeispiel).

25

Beispiel 16

Versuche zur Freisetzung von RamorelixTM Tabletten bestehend aus Poly(1,4- α -D-glukan) und daraus hergestellten Mikropartikeln

30 Die Freisetzungsversuche von RamorelixTM wurde entsprechend der bisher geschilderten Beispiele durchgeführt. Bei RamorelixTM handelt es sich um einen LHRH-Antagonisten mit folgender Aminosäuresequenz (Struktur): 1 -(N-Acetyl-3-(2-

22

naphthyl)-D-alanyl-p-chloro-D-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-0-(6-deoxy-alpha-L-mannopyranosyl)-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl)semicarbazidacetat. Als Freisetzungsmittel wurde jedoch künstlicher Magensaft anstelle von entionisiertem Wasser (E-Wasser) eingesetzt. Die Rezeptur für künstlichen Magensaft ist: 2 g Natriumchlorid, 3,2 g Pepsin, 7 ml konzentrierte Salzsäure (HCl_{aq}) auf ein Liter Gesamtvolumen mit entionisiertem Wasser aufgefüllt. Der pH-Wert der Lösung beträgt 1,2.

Beispiel 17

10 Versuch zur Freisetzung von RamorelixTM Tabletten bestehend aus mikrokristalliner Cellulose (AvicelTM) (Vergleichsbeispiel)

Die Freisetzungsversuche werden, wie in Beispiel 8 angegeben, durchgeführt. Als Freisetzungsmittel dient künstlicher Magensaft.

15 Die Figur 8 zeigt die Freisetzung von RamorelixTM aus Tabletten verschiedener Hilfsstoffe: a) Poly(1,4- α -D-glukan), b) Mikropartikel aus Poly(1,4- α -D-glukan) und c) mikrokristalliner Cellulose (AvicelTM) (Vergleichsbeispiel).

20 Beispiel 18
Bestimmung der Löslichkeit von Polysacchariden

Es werden 100 mg Poly(1,4- α -D-glukan) in 5 ml bidestilliertem Wasser gegeben. Das Reaktionsgefäß wird unter Rühren (Magnetrührer) langsam aufgeheizt. Es wird in einem Stufenprogramm mit Abständen von zwanzig Grad erhitzt und mit dem Auge beobachtet. Bei Temperaturen von 40 °C, 60 °C, 80 °C und 100 °C sind keine Veränderungen zu beobachten. Gemäß dieser Beobachtungen ist die Verbindung die Eigenschaft "wasserunlöslich" zuzuordnen.

Beispiel 19

Bestimmung der Löslichkeit von Polysacchariden und Klassifizierung nach Deutschem Arzneimittelbuch (DAB)

564 mg Poly(1,4- α -D-glukan) werden in ca. 0,5 L bidestilliertem Wasser bei 1,3 bar

5 und 130 °C für 1,5 Stunden in einem Autoklaven erhitzt (Apparat Certoclav). Von dem Reaktionsgefäß ist zuvor das Gewicht gemessen worden. Danach wird die Apparatur entspannt und bei Raumtemperatur abgekühlt. Der Inhalt wird gewogen. Er entspricht 501,74 g. Nach weiteren 24 Stunden wird zentrifugiert und dekantiert. Der feste Rückstand wird getrocknet und ausgewogen: 468 mg. Daraus errechnet 10 sich ein gelöster Anteil von 96 mg. Bezogen auf das eingesetzte Lösungsmittel errechnet sich daraus, daß für 1 mg Poly(1,4- α -D-glukan) 5226 mg Wasser notwendig sind. Gemäß der Klassifizierung nach Deutschem Arzneimittelbuch ergibt sich daraus die Einteilung, daß diese Substanz "sehr schwer löslich" ist, da zwischen 1.000 und 10.000 Teilen Lösungsmittel notwendig sind, um 1 Teil der 15 Substanz in Lösung zu bringen. Dies ist von den 7 Klassen zur Einteilung der Löslichkeit (von "sehr leicht löslich" (Klasse 1) bis "praktisch unlöslich" (Klasse 7) die Klasse Nummer 6.

Beispiel 20

20 Bestimmung der Löslichkeit von Polysacchariden und Klassifizierung nach Deutschem Arzneimittelbuch (DAB)

Der Versuch wird wie in Beispiel 19 durchgeführt. Der einzige Unterschied bildet ein Kühlprozeß, der nach der Autoklavbehandlung und dem Abkühlen auf

25 Raumtemperatur nachgeschaltet wird. Das Substanzgemisch wird für 3 Stunden bei 5 °C aufbewahrt.

Es werden 526 mg Poly(1,4- α -D-glukan) auf ca. 480 mL bidestilliertem Wasser eingewogen. Nach der thermischen Behandlung ergibt sich eine Auswaage von 30 468,09 g. Das getrocknete Sediment beträgt 488 mg. Demnach sind 38 mg des Poly(1,4- α -D-glukans) in Lösung gegangen. Dies entspricht einem Verhältnis von 1 mg Substanz zu 12.318 Teilen Lösungsmittel. Demnach ist die Substanz nach

24

dieser Behandlungsmethode in Klasse Nummer 7 nach DAB einzustufen und danach als praktisch unlöslich zu klassifizieren, weil mehr als 10.000 Teile Lösungsmittel für ein Teil Substanz benötigt werden.

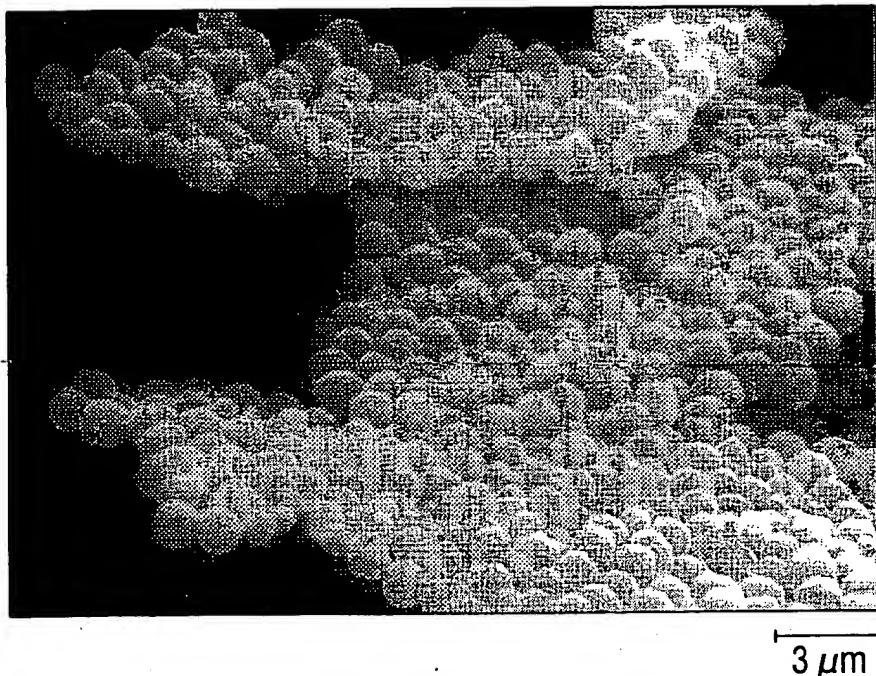
Patentansprüche

1. Retardtablette, enthaltend ganz oder teilweise mindestens ein wasserunlöslichen linearen Polysaccharid als Retardmaterial.
5
2. Retardtablette nach Anspruch 1, enthaltend ganz oder teilweise mindestens ein wasserunlösliches lineares Polysaccharid, welches in einem biotechnischen Verfahren hergestellt wurde.
- 10 3. Retardtablette nach Anspruch 1, enthaltend ganz oder teilweise mindestens ein wasserunlösliches lineares Polysaccharid, welches durch einen biokatalytischen Prozeß hergestellt wurde.
4. Retardtablette nach Anspruch 1, enthaltend ganz oder teilweise mindestens
15 ein wasserunlösliches lineares Polysaccharid, welches durch einen fermentativen Prozeß hergestellt wurde.
5. Retardtablette erhältlich aus linearen wasserunlöslichen Polysacchariden.
- 20 6. Retardtablette nach einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend ganz oder teilweise mindestens ein wasserunlösliches lineares Poly(1,4-alpha-D-glukan).
7. Retardtablette nach einem oder mehreren Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserunlöslichen linearen Polysaccharide ganz
25 oder teilweise als Mikropartikel vorliegen.
8. Retardtablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß diese biokompatibel und / oder pharmazeutisch akzeptabel ist.
30
9. Verwendung der Retardtablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, zur kontrollierten Wirkstoffabgabe.

10. Retardtablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, enthaltend einen oder mehrere Wirkstoffe und ggf. weitere Zusatz und Hilfsstoffe.
11. Retardtablette nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß diese als pharmazeutische Zusammensetzung einen therapeutischen Effekt erzielt.
12. Verwendung der Retardtablette nach einem der Ansprüche 1 bis 11 als Formulierung, vorzugsweise als orale Applikationsform.

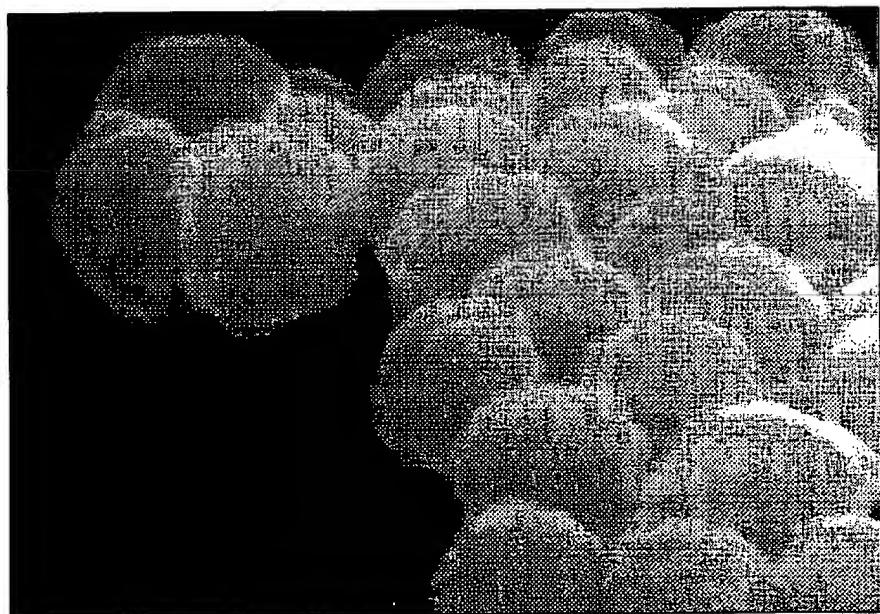
1 / 5

Fig. 1



3 μm

Fig. 2



1 μm

ERSATZBLATT (REGEL 26)

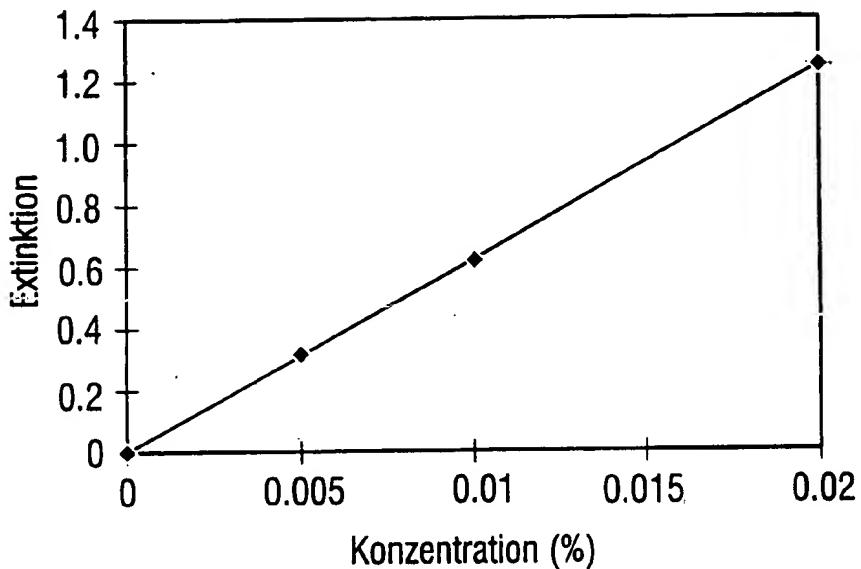
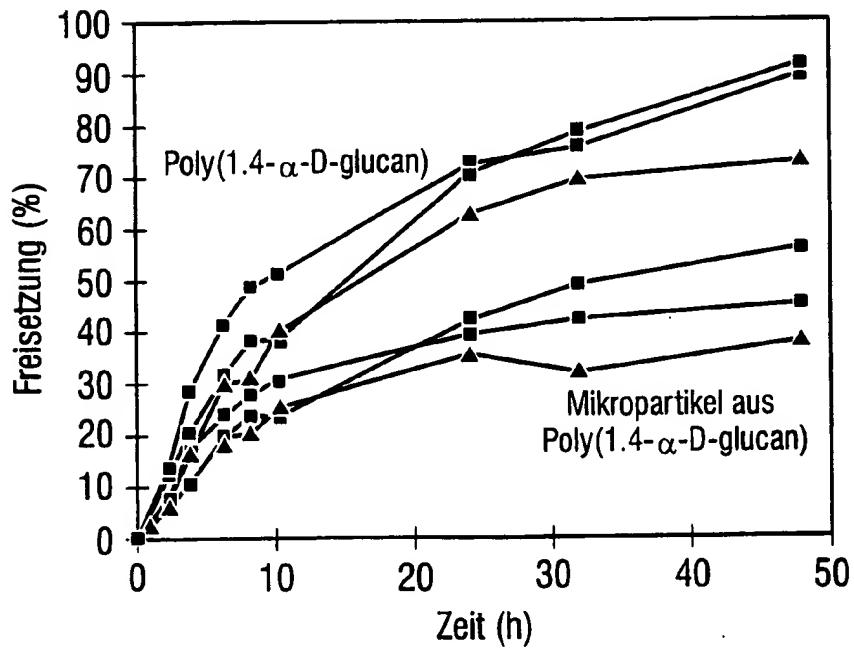
Fig. 3**Fig. 4**

Fig. 5

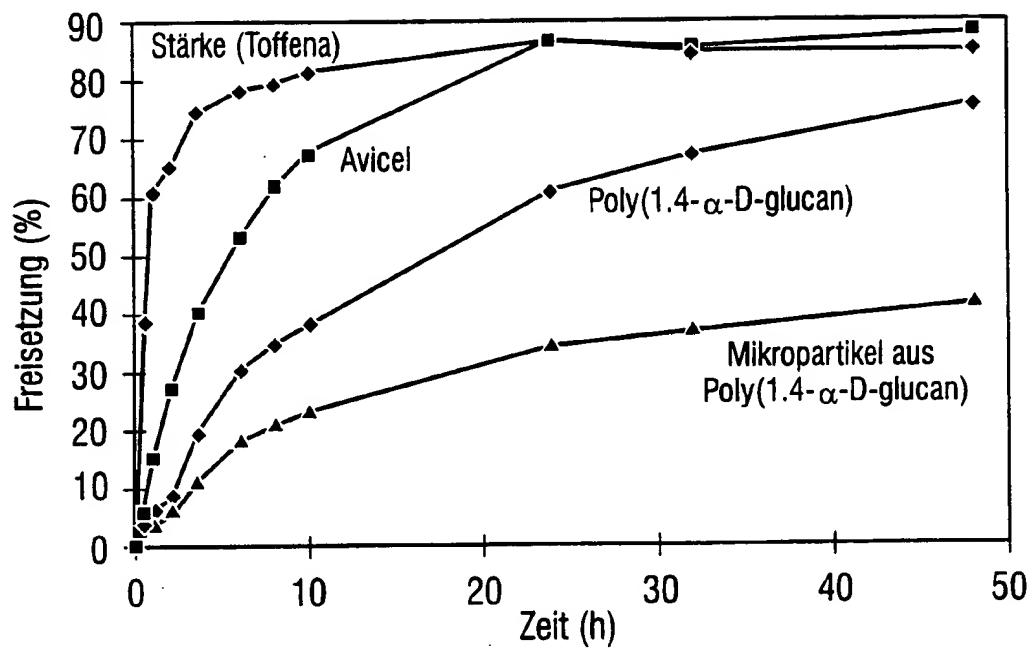
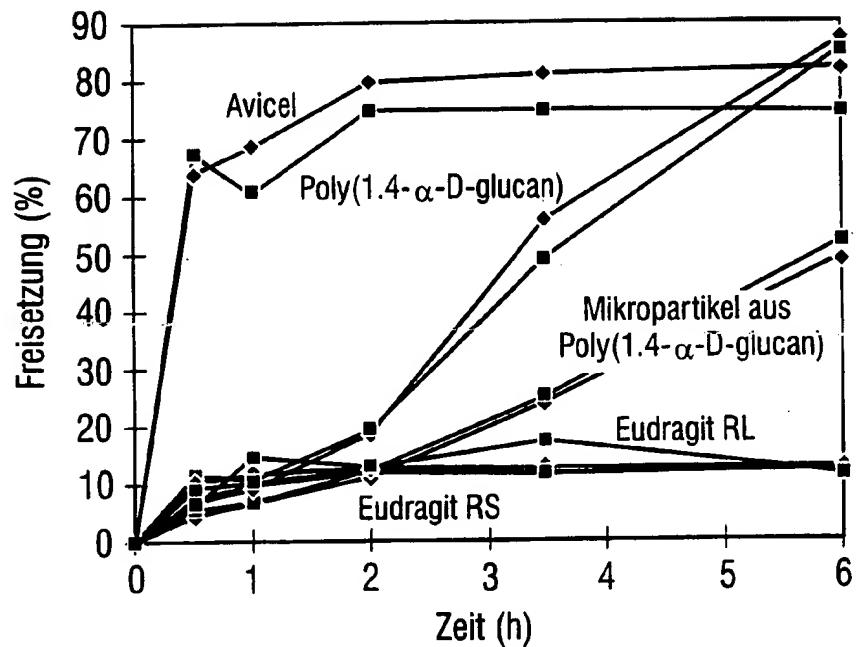
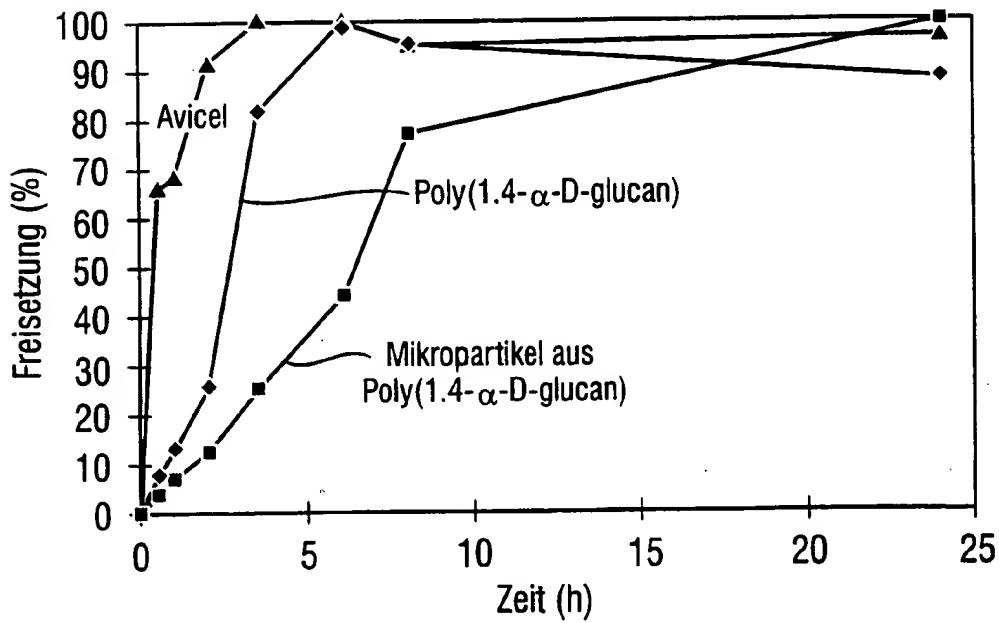
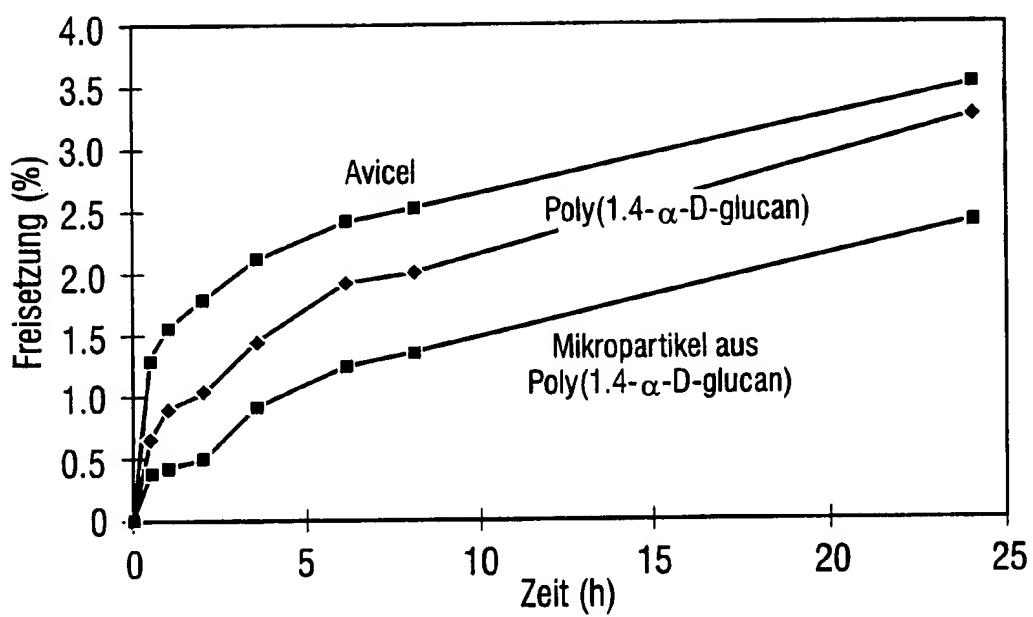


Fig. 6**Fig. 7**

5 / 5

Fig. 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02386

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K47/36 A61K9/20 A61K31/70 A61K31/52 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ²	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>MASUMOTO K. ET AL.: "Sustained-Release Dosage Forms Containing Chlorpheniramine Maleate with Water-Insoluble Glucan" CHEM. PHARM. BULL., vol. 32, no. 3, 1984, pages 1055-1062, XP002112248 abstract page 1055 - page 1066 see experimental page 1061 figure 6</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-10,12

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 1999

Date of mailing of the international search report

10.09.99

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentstaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Taylor, G.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02386

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MASUMOTO K. ET AL.: "In vitro Dissolution Profile and in Vivo Absorption Study of Sustained-Release Tablets Containing Chlorpheniramine Maleate with Water-insoluble Glucan" CHEM. PHARM. BULL., vol. 32, no. 9, 1984, pages 3720-3723, XP002112249 abstract page 3720 see experimental table 1 figures 1,2 ---	1-10,12
X	WO 96 41617 A (APPLIED PHARMA RES ; CONTE UBALDO (IT); MAGGI LAURETTA (IT); REINER) 27 December 1996 (1996-12-27) abstract examples 1,4 claim 10 ---	1-10,12
X	WO 94 06416 A (JAGOTEC AG ; CONTE UBALDO (IT); MANNA ALDO (IT); MAGGI LAURETTA (IT) 31 March 1994 (1994-03-31) abstract page 3, line 23 - page 4, line 7 page 5, line 8 - line 18 examples I-IV claims 1-10 ---	1-10,12
A	MASUMOTO K. ET AL.: "Directly Compressed Tablets containing Water-insoluble Glucan and Microcrystalline Cellulose in Addition to Lactose" CHEM. PHARM. BULL., vol. 31, no. 1, 1983, pages 209-213, XP002112250 abstract see experimental especially Materials ---	1-10,12
P,X, L	WO 99 11695 A (BOEHM GITTE ; BENGS HOLGER (DE); GRANDE JUERGEN (DE); AVENTIS RES &) 11 March 1999 (1999-03-11) mentioned in the application abstract page 1, line 5 - line 7 page 5, line 12 - line 14 page 5, line 24 - line 25 page 9, line 13 - line 19 page 10, line 10 - line 12 examples 1,9-14 claims 18,24 (L: priority) -----	1-10,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/02386

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 11 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see additionnal sheet FURTHER INSTRUCTIONS PCT/ISA/210

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/02386

continued from field I.2

Claim no.: 11

The relevant Patent Claim no. 11 relates to a product which is characterised by a particular desirable characteristic or property, namely the controlled release tablet as a pharmaceutical compound and the desired therapeutic effect.

This Patent Claim therefore lacks the clarity required by PCT Article 6 since in this Patent Claim, the applicant has attempted to define the product by the particular desired result. This lack of clarity is such that a meaningful search covering the entire area for which protection is sought is impossible.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as the authority responsible for the international preliminary examination, the EPO will not therefore as a general rule carry out a preliminary examination for objects for which no search is available. This also applies if the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or if the applicant presents new patent claims in the course of the procedure according to PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02386

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9641617	A 27-12-1996	IT 0951223	A	09-12-1996
		CA 2224267	A	27-12-1996
		EP 0833618	A	08-04-1998
WO 9406416	A 31-03-1994	IT 1255522	B	09-11-1995
		AT 165734	T	15-05-1998
		AU 4818293	A	12-04-1994
		CA 2145513	A	31-03-1994
		DE 69318415	D	10-06-1998
		DE 69318415	T	03-09-1998
		EP 0663820	A	26-07-1995
		ES 2117146	T	01-08-1998
		JP 8501544	T	20-02-1996
		NZ 256020	A	25-09-1996
		US 5738874	A	14-04-1998
WO 9911695	A 11-03-1999	DE 19737481	A	04-03-1999
		AU 9532798	A	22-03-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intr nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02386

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
 IPK 6 A61K47/36 A61K9/20 A61K31/70 A61K31/52 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MASUMOTO K. ET AL.: "Sustained-Release Dosage Forms Containing Chlorpheniramine Maleate with Water-Insoluble Glucan" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 32, Nr. 3, 1984, Seiten 1055-1062, XP002112248 Zusammenfassung Seite 1055 - Seite 1066 siehe Experimental Seite 1061 Abbildung 6 --- -/-	1-10,12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 - "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
16. August 1999	10. 09. 99
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Taylor, G.M.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inventarionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02386

C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MASUMOTO K. ET AL.: "In vitro Dissolution Profile and in Vivo Absorption Study of Sustained-Release Tablets Containing Chlorpheniramine Maleate with Water-Insoluble Glucan" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 32, Nr. 9, 1984, Seiten 3720-3723, XP002112249 Zusammenfassung Seite 3720 siehe Experimental Tabelle 1 Abbildungen 1,2 ---	1-10,12
X	WO 96 41617 A (APPLIED PHARMA RES ;CONTE UBALDO (IT); MAGGI LAURETTA (IT); REINER) 27. Dezember 1996 (1996-12-27) Zusammenfassung Beispiele 1,4 Anspruch 10 ---	1-10,12
X	WO 94 06416 A (JAGOTEC AG ;CONTE UBALDO (IT); MANNA ALDO (IT); MAGGI LAURETTA (IT) 31. März 1994 (1994-03-31) Zusammenfassung Seite 3, Zeile 23 - Seite 4, Zeile 7 Seite 5, Zeile 8 - Zeile 18 Beispiele I-IV Ansprüche 1-10 ---	1-10,12
A	MASUMOTO K. ET AL.: "Directly Compressed Tablets containing Water-insoluble Glucan and Microcrystalline Cellulose in Addition to Lactose" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 31, Nr. 1, 1983, Seiten 209-213, XP002112250 Zusammenfassung siehe Experimental, insbes. Materials ---	1-10,12
P, X, L	WO 99 11695 A (BOEHM GITTE ;BENGS HOLGER (DE); GRANDE JUERGEN (DE); AVENTIS RES &) 11. März 1999 (1999-03-11) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 1, Zeile 5 - Zeile 7 Seite 5, Zeile 12 - Zeile 14 Seite 5, Zeile 24 - Zeile 25 Seite 9, Zeile 13 - Zeile 19 Seite 10, Zeile 10 - Zeile 12 Beispiele 1,9-14 Ansprüche 18,24 (L: Priorität) ---	1-10,12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/02386

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. _____ weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr. 11 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. Ansprüche Nr. _____ weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/02386

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
Fortsetzung von Feld I.2	
Ansprüche Nr.: 11	
<p>Der geltende Patentanspruch 11 bezieht sich auf ein Produkt, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich die Retardtablette als pharmazeutische Zusammensetzung einen therapeutischen Effekt erzielt.</p> <p>Es fehlt dem Patentanspruch daher die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.</p> <p>Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02386

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9641617 A	27-12-1996	IT	MI951223 A	09-12-1996
		CA	2224267 A	27-12-1996
		EP	0833618 A	08-04-1998
WO 9406416 A	31-03-1994	IT	1255522 B	09-11-1995
		AT	165734 T	15-05-1998
		AU	4818293 A	12-04-1994
		CA	2145513 A	31-03-1994
		DE	69318415 D	10-06-1998
		DE	69318415 T	03-09-1998
		EP	0663820 A	26-07-1995
		ES	2117146 T	01-08-1998
		JP	8501544 T	20-02-1996
		NZ	256020 A	25-09-1996
		US	5738874 A	14-04-1998
WO 9911695 A	11-03-1999	DE	19737481 A	04-03-1999
		AU	9532798 A	22-03-1999